

პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

ადენურიკი® 80 მგ, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

ერთი ტაბლეტი შეიცავს 80 მგ ფებუქსოსტატს.

დამხმარე ნივთიერებები ცნობილი მოქმედებით:

ერთი ტაბლეტი შეიცავს 76.50 მგ ლაქტოზას (მონოჰიდრატის სახით).

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხილეთ პარაგრაფში 6.1.

3. სამკურნალო ფორმა

აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები (ტაბლეტები).

კაფსულის ფორმის, ღია-ყვითელიდან - ყვითელი ფერის მქონე აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები, გრავირებით „80“ ერთ მხარეს და გამყოფი ხაზი მეორე მხარეს.

გამყოფი ხაზი გამიზნულია მხოლოდ ტაბლეტის გადასატეხად გადაყლაპვის გასაადვილებლად, და არა მის გასაყოფად თანაბარი დოზირების ნაწილებად.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1 გამოყენების ჩვენება

ქრონიკული ჰიპერურიკემიის მკურნალობა ურატების/შარდმჟავას დაგროვებით მიმდინარე მდგომარეობების დროს (მათ შორის ტოფუსების ან/და პოდაგრული ართრიტის არსებობისას ამჟამად ან ანამნეზში).

პრეპარატი ადენურიკი განკუთვნილია მოზრდილებში გამოსაყენებლად.

4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

დოზირების რეჟიმი

პრეპარატ ადენურიკის რეკომენდებული დოზა შეადგენს 80 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში, შიგნით, საკვების მიღებისგან დამოუკიდებლად. თუ შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია აღემატება 6 მგ/დლ (357 მკმოლი/ლ) მკურნალობის დაწყებიდან 2-4 კვირაში, პრეპარატ ადენურიკის დოზის გაზრდა შეიძლება 120 მგ-მდე ერთხელ დღე-ღამეში.

პრეპარატი ადენურიკი მოქმედებს საკმაოდ სწრაფად, რაც გვადლევს შესაძლებლობას განმეორებით განვსაზღვროთ შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია 2 კვირაში. მკურნალობის მიზანია შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის შემცირება და მისი შენარჩუნება 6 მგ/დლ-ზე (357 მკმოლი/ლ) ნაკლებ დონეზე.

პოდაგრის გამწვავების პროფილაქტიკისთვის პრეპარატის გამოყენება რეკომენდებულია არანაკლებ 6 თვის განმავლობაში (იხ. პარაგრაფი 4.4).

ხანდაზმული პაციენტები

ხანდაზმულ პაციენტებში პრეპარატის დოზის კორექცია საჭირო არ არის (იხ. პარაგრაფი 5.2).

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) ეფექტიანობა და უსაფრთხოება სრულად შესწავლილი არ არის (იხ. პარაგრაფი 5.2).

თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კლასი C ჩაილდ-პიუს სკალით) ფებუქსოსტატის ეფექტიანობა და უსაფრთხოება შესწავლილი არ არის.

ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ხარისხის დარღვევისას პრეპარატის რეკომენდებული დოზა შეადგენს 80 მგ-ს. ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის დარღვევისას პრეპარატის გამოყენების გამოცდილება შეზღუდულია.

პედიატრიული პროფილის პაციენტები

18 წლამდე ასაკის ბავშვებში პრეპარატ ადენურიკის უსაფრთხოება და ეფექტიანობა დადგენილი არ არის. ცნობები არ არსებობს.

გამოყენების წესი

შიგნით მისაღებად.

პრეპარატი ადენურიკი მიიღება შიგნით, ჭამამდე, ჭამის დროს ან ჭამის შემდეგ.

4.3 უკუზღვენება

ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერების ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომლებიც ჩამოთვლილია პარაგრაფში 6.1 (ასევე, იხ. პარაგრაფი 4.8).

4.4 სპეციალური გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის უკვე არსებული მძიმე დაავადებების (მაგალითად, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი ან არასტაბილური სტენოკარდია) მქონე პაციენტებში პრეპარატის შემუშავების და რეგისტრაციის შემდგომ ერთ კვლევაში

(CARES) აღინიშნა უფრო მაღალი ლეტალობა გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიით ფებუქსოსტატის გამოყენებისას, ალოპურინოლთან შედარებით.

თუმცა, რეგისტრაციის შემდგომ მომდევნო კვლევაში (FAST) ფებუქსოსტატი არ განსხვავდებოდა ალოპურინოლისგან გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გართულებების სიხშირის თვალსაზრისით როგორც ლეტალური შედეგის გარეშე, ასევე ლეტალური შედეგით.

ამ ჯგუფის პაციენტებში მკურნალობა უნდა ჩატარდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით და პაციენტებზე რეგულარული დაკვირვებით.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ ფებუქსოსტატის უსაფრთხოების შესახებ დეტალური ინფორმაცია წარმოდგენილია პარაგრაფებში 4.8 და 5.1.

ალერგია/ჰიპერმგრძნობელობა სამკურნალო საშუალებაზე

რეგისტრაციის შემდგომ პერიოდში მიღებულია იშვიათი შეტყობინებები მძიმე ალერგიული რეაქციების/ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების, მათ შორის სიცოცხლისთვის საშიში სტივენს-ჯონსონის სინდრომის, ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზის და მწვავე ანაფილაქსიური რეაქციის/შოკის შესახებ. უმრავლეს შემთხვევაში ეს რეაქციები ვლინდება ფებუქსოსტატით მკურნალობის დაწყებიდან პირველი თვის განმავლობაში. ამ პაციენტებიდან ზოგიერთმა, მაგრამ არა ყველამ, შეატყობინეს თირკმლის ფუნქციის დარღვევის ან/და ალოპურინოლზე წინასწარი ჰიპერმგრძნობელობის არსებობის შესახებ. ზოგ შემთხვევაში ჰიპერმგრძნობელობის მძიმე ხარისხის რეაქციების დროს, მათ შორის სამკურნალო რეაქციისას ეოზინოფილიით და სისტემური სიმპტომებით (DRESS), დაკავშირებული იყო ტემპერატურის მომატებასთან, ჰემატოლოგიურ ცვლილებებთან, თირკმელების ან ღვიძლის ფუნქციის დარღვევასთან.

პაციენტები უნდა იყვნენ ინფორმირებული ნიშნებისა და სიმპტომების შესახებ და იმყოფებოდნენ მკაცრი დაკვირვების ქვეშ ალერგიული რეაქციების/ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების სიმპტომების გამოვლენის თვალსაზრისით (იხ. პარაგრაფი 4.8). ფებუქსოსტატით მკურნალობა დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს მძიმე ალერგიული რეაქციების/ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების, მათ შორის სტივენს-ჯონსონის სინდრომის გამოვლენის შემთხვევაში, რაც აუშჯობესებს პროგნოზს პრეპარატით მკურნალობის ადრეულ ეტაპზე შეწყვეტისას. ალერგიული რეაქციების/ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების, მათ შორის სტივენს-ჯონსონის სინდრომის და მწვავე ანაფილაქსიური რეაქციის/შოკის გამოვლენის შემთხვევაში ფებუქსოსტატის მიღების განახლება მკაცრად აკრძალულია.

ჰოდაგრის მწვავე შეტევები (ჰოდაგრის გამწვავება)

ფებუქსოსტატით მკურნალობის დაწყება საჭიროა მხოლოდ ჰოდაგრის მწვავე შეტევის კუპირების შემდეგ. მკურნალობის დაწყების შემდეგ შესაძლებელია ჰოდაგრის გამწვავება, რადგან შრატში შარდმჟავას დონის შეცვლა იწვევს ურატების გამოსვლას ქსოვილოვანი დეპოდან (იხ. პარაგრაფები 4.8 და 5.1). ფებუქსოსტატით მკურნალობის

დასაწყისში რეკომენდებულია აასს-ის ან კოლხიციის დანიშვნა გამწვავების პროფილაქტიკის მიზნით სულ მცირე 6 თვის განმავლობაში (იხ. პარაგრაფი 4.2).

ფებუქსოსტატით მკურნალობის პერიოდში პოდაგრის გამწვავების შემთხვევაში მისი მიღება არ უნდა შეწყდეს. ამავდროულად უნდა ჩატარდეს მკურნალობა პოდაგრის გამწვავებასთან დაკავშირებით პაციენტის მკურნალობის ინდივიდუალური კურსის შესაბამისად. ფებუქსოსტატის უწყვეტი მიღებისას პოდაგრის შეტევების სიხშირე და სიმძიმე მცირდება.

ქსანტინების დაგროვება

ურატების გამოხატული დაჩქარებული წარმოქმნის შემთხვევაში (მაგალითად, ავთვისებიანი დაავადება და მისი მკურნალობა, ლემ-ნიხანის სინდრომი) პაციენტებში იშვიათ შემთხვევებში შესაძლებელია შარდში ქსანტინების აბსოლუტური კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მომატება, რასაც თან ახლავს მათი დაგროვება საშარდე გზებში. აღნიშნული მდგომარეობის დროს ფებუქსოსტატის გამოყენების შეზღუდული გამოცდილების გამო, ის არ არის რეკომენდებული ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის.

მერკაპტოპურინი/აზათიოპრინი

ფებუქსოსტატის დანიშვნა რეკომენდებული არ არის პაციენტებში, რომლებიც ერთდროულად იღებენ მერკაპტოპურინს/აზათიოპრინს, რადგან ქსანტინოქსიდაზას ფებუქსოსტატით ინჰიბირება შეიძლება იწვევდეს სისხლის პლაზმაში მერკაპტოპურინის/აზათიოპრინის კონცენტრაციის მატებას, რაც იწვევს მძიმე ტოქსიკურ ეფექტს.

თუ კომბინირებული გამოყენების თავიდან აცილება შეუძლებელია, რეკომენდებულია მერკაპტოპურინის/აზათიოპრინის დანიშნული დოზის შემცირება 20%-მდე ან მეტად, შესაძლო ჰემატოლოგიური ეფექტების თავიდან ასაცილებლად (იხ. პარაგრაფები 4.5 და 5.3).

პაციენტები უნდა იმყოფებოდნენ მკაცრი დაკვირვების ქვეშ და მერკაპტოპურინის/აზათიოპრინის დოზა შემდგომში უნდა იქნას კორექტირებული მკურნალობაზე პასუხისა და შესაძლო ტოქსიკური ეფექტების განვითარების შეფასების საფუძველზე.

პაციენტები, რომლებსაც ჩაუტარდათ ორგანოების ტრანსპლანტაცია

პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ორგანოების ტრანსპლანტაცია, ფებუქსოსტატის გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს, ამიტომ ამ პაციენტებისთვის პრეპარატი რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი 5.1).

თეოფილინი

ერთჯერადი დოზით 80 მგ ფებუქსოსტატის და ერთჯერადად 400 მგ თეოფილინის ერთდროულად მიღებისას ჯანმრთელ პირებში არ აღინიშნებოდა რაიმე

ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება (იხ. პარაგრაფი 4.5). 80 მგ ფებუქსოსტატი შეიძლება დაენიშნოს პაციენტებს, რომლებიც იღებენ თეოფილინს პლაზმაში მისი კონცენტრაციის მომატების რისკის გარეშე. 120 მგ დოზით ფებუქსოსტატთან დაკავშირებით მონაცემები არ არსებობს.

დარღვევები ღვიძლის მხრივ

კომბინირებული კლინიკური კვლევების მე-3 ფაზაში პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ფებუქსოსტატს, აღინიშნებოდა ღვიძლის ფუნქციის ბიოქიმიური მაჩვენებლების მსუბუქი ხარისხის ცვლილებები (5,0%). რეკომენდებულია ღვიძლის ფუნქციის ბიოქიმიური მაჩვენებლების შემოწმება ფებუქსოსტატით მკურნალობის დაწყებამდე, და შემდეგ პერიოდულად მკურნალობის დროს, კლინიკური შეფასების საფუძველზე (იხ. პარაგრაფი 5.1).

დარღვევები ფარისებრი ჯირკვლის მხრივ

გრძელვადიან გაფართოებულ ღია კვლევებში აღინიშნა თტჰ-ის მომატება (>5.5 მკსე/მლ) პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ფებუქსოსტატს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში (5.5%). ამიტომ, ფებუქსოსტატი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში (იხ. პარაგრაფი 5.1).

ლაქტოზა

ფებუქსოსტატის ტაბლეტები შეიცავს ლაქტოზას. პაციენტებში გალაქტოზის აუტანლობის იშვიათი მემკვიდრეობითი ფორმებით, ლაქტაზის თანდაყოლილი უკმარისობით ან გლუკოზა/გალაქტოზის შეწოვის დარღვევით, მოცემული პრეპარატი უკუნაჩვენებია.

ნატრიუმი

მოცემული სამკურნალო საშუალების ერთი ტაბლეტი შეიცავს 1 მმოლზე (23 მგ) ნაკლებ ნატრიუმს, ესე იგი შეიძლება ჩაითვალოს, რომ ის პრაქტიკულად „არ შეიცავს ნატრიუმს“.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

მერკაპტოპურინი/აზატიოპრინი

ფებუქსოსტატის მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით (ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბირება) კომბინირებული გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ფებუქსოსტატით ქსანტინოქსიდაზას ინჰიბირება შეიძლება იწვევდეს პლაზმაში ამ პრეპარატების კონცენტრაციის მომატებას, რასაც მივყავართ მათ მიელოტოქსიკურ მოქმედებამდე.

ფებუქსოსტატთან ერთდროულად გამოყენებისას მერკაპტოპურინის/აზატიოპრინის დანიშნული დოზა უნდა შემცირდეს 20%-მდე ან მეტად (იხ. პარაგრაფი 4.4 და 5.3).

ვირთაგვებში ჩატარებულ წინაკლინიკურ კვლევებში მიღებული მონაცემების მოდელირებასა და სიმულაციურ ანალიზზე დაფუძნებული დოზის შეთავაზებული კორექტირების მიზანშეწონილება დადასტურდა სამკურნალწამლო ურთიერთქმედების კლინიკური კვლევების მონაცემებით ჯანმრთელ მოხალისეებში, რომლებიც იღებდნენ ცალკე 100 მგ აზათიოპრინს და აზათიოპრინის შემცირებულ დოზას (25 მგ) ფებუქსოსტატთან კომბინაციაში (40 ან 120 მგ).

ფებუქსოსტატის სხვა ციტოტოქსიკურ ქიმიოპრეპარატებთან ურთიერთქმედების კვლევები არ ჩატარებულა. არ არსებობს მონაცემები ფებუქსოსტატის გამოყენების უსაფრთხოების შესახებ სხვა ციტოტოქსიკური ქიმიოპრეპარატების გამოყენების დროს.

როსიგლიტაზონი/CYP2C8-ის სუბსტრატები

ნაჩვენებია, რომ *in vitro* პირობებში ფებუქსოსტატი წარმოადგენს CYP2C8-ის სუსტ ინჰიბიტორს. ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში 120 მგ ფებუქსოსტატის ერთხელ დღე-ღამეში და როსიგლიტაზონის 4 მგ დოზის პერორალურად ერთჯერადად ერთდროულად მიღებისას არ აღინიშნა გავლენა როსიგლიტაზონისა და მისი მეტაბოლიტის N-დესმეთილროსიგლიტაზონის ფარმაცოკინეტიკაზე, რაც მიუთითებს, რომ *in vivo* პირობებში ფებუქსოსტატი არ წარმოადგენს ფერმენტ CYP2C8-ის ინჰიბიტორს. შესაბამისად, ფებუქსოსტატისა და როსიგლიტაზონის ან CYP2C8-ის სხვა სუბსტრატების ერთდროულად მიღებისას ამ პრეპარატების დოზის კორექტირება საჭირო არ არის.

თეოფილინი

იმისათვის, რომ შეფასებულიყო, შეიძლება თუ არა ქსანთინოქსიდაზას ინჰიბირებასთან ახლდეს სისხლში თეოფილინის კონცენტრაციის მომატება, რაც ცნობილია ქსანთინოქსიდაზას სხვა ინჰიბიტორებთან დაკავშირებით, ჩატარდა ფებუქსოსტატის ურთიერთქმედების კვლევა ჯანმრთელ მოხალისეებში. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ 80 მგ ფებუქსოსტატის ერთხელ დღე-ღამეში და ერთჯერადად 400 მგ თეოფილინის ერთდროულად მიღებისას, ზემოქმედება თეოფილინის ფარმაცოკინეტიკაზე ან უსაფრთხოებაზე არ აღინიშნებოდა. ამიტომ, 80 მგ დოზით ფებუქსოსტატისა და თეოფილინის ერთდროულად მიღებისას სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომების დაცვა საჭირო არ არის. 120 მგ დოზით ფებუქსოსტატთან დაკავშირებით მონაცემები არ არსებობს.

ნაპროქსენი და გლუკურონიზაციის სხვა ინჰიბიტორები

ფებუქსოსტატის მეტაბოლიზმი დამოკიდებულია ურიდინ-გლუკურონოზილტრანსფერაზას (უგტ) ფერმენტის აქტივობაზე. გლუკურონიზაციის პროცესის დამთრგუნველ სამკურნალო საშუალებებს, მაგალითად აასს და პრობენიციდს, თეორიულად შეუძლია შეცვალოს ფებუქსოსტატის გამოყოფის სიჩქარე. ჯანმრთელ მოხალისეებში ფებუქსოსტატის და ნაპროქსენის დოზით 250 მგ 2 ჯერ დღე-

დამეში ერთდროულად მიღებისას აღინიშნებოდა ფებუქსოსტატის ზემოქმედების გაძლიერება (C_{max} – 28%-ით, AUC – 41%-ით და $t_{1/2}$ – 26%-ით). კლინიკურ კვლევებში ნაპროქსენის ან სხვა აასს/ცოგ-2-ის ინჰიბიტორების გამოყენებას არ ახლდა არასასურველი მოვლენების კლინიკურად მნიშვნელოვანი გახშირება.

შესაბამისად, ფებუქსოსტატი შეიძლება დაინიშნოს ნაპროქსენტან ერთად პრეპარატების დოზის შეცვლის გარეშე.

გლუკურონიდაციის ინდუქტორები

უგტ-ს მძლავრ ინდუქტორებს შეუძლია გააძლიეროს ფებუქსოსტატის მეტაბოლიზმი და შეამციროს ეფექტიანობა. გლუკურონიდაციის მძლავრი ინდუქტორების მიღების შემთხვევაში რეკომენდებულია შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის კონტროლი ასეთი კომბინირებული თერაპიის დაწყებიდან 1-2 კვირაში. თავის მხრივ, გლუკურონიდაციის ინდუქტორის მოხსნის შემთხვევაში შესაძლებელია ფებუქსოსტატის პლაზმური კონცენტრაციის მომატება.

კოლხიცინი/ინდომეტაცინი/ჰიდროქლოროთიაზიდი/ვარფარინი

ფებუქსოსტატი შეიძლება დაინიშნოს კოლხიცინთან ან ინდომეტაცინთან ერთად ფებუქსოსტატის ან მასთან ერთად მიღებული პრეპარატების დოზის კორექციის გარეშე.

საჭირო არ არის ფებუქსოსტატის დოზის კორექცია ჰიდროქლოროთიაზიდთან ერთდროულად დანიშვნისას.

ფებუქსოსტატის ვარფარინთან ერთდროულად დანიშვნისას საჭირო არ არის ამ უკანასკნელის დოზის კორექცია. ჯანმრთელ მოხალისეებში ფებუქსოსტატის (80 მგ ან 120 მგ ერთხელ დღე-დამეში) ვარფარინთან ერთად მიღება არ ახდენდა გავლენას ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკაზე. ფებუქსოსტატთან ერთდროულად მიღება ასევე არ ახდენდა გავლენას სნთ-სა და VII ფაქტორის აქტივობაზე.

დეზიპრამინი/CYP2D6-ის სუბსტრატები

in vitro მონაცემებით, ფებუქსოსტატი წარმოადგენს CYP2D6-ის სუსტ ინჰიბიტორს. ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევებში 120 მგ დოზით ერთხელ დღე-დამეში პრეპარატ ადენურიკის მიღების შედეგად აღინიშნა დეზიპრამინის (CYP2D6-ის სუბსტრატი) AUC მნიშვნელობის მომატება 22%-ით, რაც მოწმობს ფებუქსოსტატის *in vivo* სუსტი მაინჰიბირებელი ეფექტის შესახებ. შესაბამისად, ფებუქსოსტატისა და CYP2D6-ის სხვა სუბსტრატების ერთდროულად დანიშვნისას პრეპარატების დოზის შეცვლის საჭიროება არ არსებობს.

ანტაციდები

მაგნიუმის ჰიდროქსიდის ან ალუმინის ჰიდროქსიდის შემცველ ანტაციდებთან ერთდროულად მიღებისას აღინიშნა ფებუქსოსტატის შეწოვის გახანგრძლივება (დაახლოებით 1 საათით) და C_{max} მნიშვნელობის შემცირება 32%-ით, თუმცა, პრეპარატის AUC მნიშვნელოვნად არ შეიცვალა. შესაბამისად, ფებუქსოსტატის ანტაციდებთან ერთად მიღება შეიძლება.

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა

ორსულობის პერიოდში ფებუქსოსტატის გამოყენების შეზღუდული გამოცდილება მოწმობს ორსულობის მიმდინარეობაზე ან ნაყოფის/ახალშობილის ჯანმრთელობაზე ფებუქსოსტატის არასასურველი ზემოქმედების არარსებობის შესახებ. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში ასევე არ არის აღნიშნული პრეპარატის პირდაპირი თუ არაპირდაპირი გვერდითი მოქმედება ორსულობის მიმდინარეობაზე, ემბრიონის/ნაყოფის განვითარებაზე და მშობიარობის პროცესზე (იხ. პარაგრაფი 5.3). ადამიანისთვის პოტენციური რისკი დადგენილი არ არის. ფებუქსოსტატი უკუნაჩვენებია ორსულობის დროს.

ძუძუთი კვება

ცნობილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ფებუქსოსტატი დედის რძეში. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში აღინიშნა, რომ პრეპარატის მოქმედი ნივთიერება გადადის რძეში და უარყოფით გავლენას ახდენს ძუძუთი კვებაზე მყოფი ახალშობილების განვითარებაზე. შესაბამისად, არ შეიძლება გამოირიცხოს პრეპარატის ზემოქმედების რისკი ჩვილებისთვის. ფებუქსოსტატი უკუნაჩვენებია ძუძუთი კვების დროს.

რეპროდუქციული ფუნქცია

ცხოველებში ჩატარებული ფერტილობის კვლევებით 48 მგ/კგ/დღე-ღამეში დოზით პრეპარატის გამოყენებისას გამოვლენილი არ არის არასასურველი მოქმედების დოზაზე დამოკიდებულება (იხ. პარაგრაფი 5.3). პრეპარატ ადენურიკის მოქმედება ადამიანის რეპროდუქციულ ფუნქციაზე ცნობილი არ არის.

4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

ცნობილია ძილიანობის, თავბრუსხვევის, პარესთეზიის და არამკვეთრი მხედველობის გამოვლენის შესახებ ფებუქსოსტატით მკურნალობის ფონზე. პაციენტმა უნდა გამოიჩინოს სიფრთხილე და არ მართოს ავტოტრანსპორტი, არ იმუშაოს მექანიზმებთან და მონაწილეობა არ მიიღოს რისკთან დაკავშირებულ საქმიანობაში, მანამ, სანამ ზუსტად არ იქნება დარწმუნებული, რომ პრეპარატი ადენურიკი არ ახდენს არასასურველ ზეგავლენას მის ფუნქციურ შესაძლებლობებზე.

4.8 არასასურველი რეაქციები

უსაფრთხოების ზოგადი პროფილი

კლინიკური კვლევების ჩატარებისას (კვლევაში მონაწილე 4072 პირი, რომელიც იღებდა პრეპარატს 10 მგ-დან 300 მგ-მდე დოზით), უსაფრთხოების რეგისტრაციის შემდგომი კვლევების (კვლევა FAST: კვლევის 3001 მონაწილე იღებდა პრეპარატს დოზით 80 მგ-დან 120 მგ-მდე) და პოსტმარკეტინგული დაკვირვების მონაცემების მიხედვით, პოდაგრის მქონე პაციენტებში ყველაზე ხშირი არასასურველი რეაქციები იყო პოდაგრის გამწვავება, ღვიძლის ფუნქციის დარღვევები, დიარეა, გულისრევა, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა, დისპნოე, გამონაყარი, ქავილი, ართრალგია, მიალგია, ტკივილი კიდურებში, შეშუპება და დაღლილობა. ეს არასასურველი რეაქციები, ძირითადად, იყო მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის. ფებუქსოსტატზე ჰიპერმგრძნობელობის იშვიათი მძიმე რეაქციები, ზოგიერთი სისტემური სიმპტომების თანხლებით, ასევე გულის პათოლოგიებით გამოწვეული უეცარი სიკვდილის იშვიათი შემთხვევები რეგისტრირებული იყო პოსტმარკეტინგულ პერიოდში.

არასასურველი რეაქციების ცხრილი

ქვემოთ ჩამოთვლილია არასასურველი რეაქციები, რომლებსაც ადგილი ჰქონდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ფებუქსოსტატს: ხშირად ($\geq 1/100$ - $<1/10$), ზოგჯერ ($\geq 1/1000$ - $<1/100$) და იშვიათად ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$).

სიხშირის თითოეულ ჯგუფში არასასურველი რეაქციები წარმოდგენილია სიმძიმის შემცირების მიხედვით.

ცხრილი I. არასასურველი რეაქციები, რომლებიც აღინიშნა კომბინირებული რანდომიზებული გაფართოებული ხანგრძლივი კვლევების მე-3 ფაზაში, უსაფრთხოების პოსტმარკეტინგული კვლევების და პოსტმარკეტინგული გამოყენების პერიოდში

დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ	<u>იშვიათად</u> პანციტოპენია, თრომბოციტოპენია, აგრანულოციტოზი*, ანემია [#]
დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ	<u>იშვიათად</u> ანაფილაქსიური რეაქციები*, ჰიპერმგრძნობელობა პრეპარატის მიმართ*
დარღვევები ენდოკრინული სისტემის მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> სისხლში თირეოტროპული ჰორმონის დონის მომატება, ჰიპოთირეოზი [#]
დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> არამკვეთრი მხედველობა <u>იშვიათად</u> ბადურის არტერიის ოკლუზია [#]
მეტაბოლიზმისა და კვების დარღვევები	<u>ხშირად***</u> პოდაგრის გამწვავება <u>ზოგჯერ</u>

	შაქრიანი დიაბეტი, ჰიპერლიპიდემია, მადის დაქვეითება, წონის მომატება <u>იშვიათად</u> სხეულის წონის დაკლება, მადის გაზრდა, ანორექსია
ფსიქიკური აშლილობები	<u>ზოგჯერ</u> ლიბიდოს დაქვეითება, უძილობა <u>იშვიათად</u> ნევროზულობა, დათრგუნული ხასიათი#, ძილის დარღვევა#
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ	<u>ხშირად</u> თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა <u>ზოგჯერ</u> პარესთეზია, ჰემიპარეზი, ძილიანობა, ლეტარგია#, გემოს აღქმის შეცვლა, ჰიპესთეზია, ჰიპოსმია <u>იშვიათად</u> აგეზია#, წვის შეგრძნება#
დარღვევები სმენის ორგანოსა და ლაბირინთის მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> ტინიტუსი <u>იშვიათად</u> ვერტიგო#
დარღვევები გულის მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> წინაგულეების ფიბრილაცია, გახშირებული გულისცემა, ეკგ-ზე გამოვლენილი დარღვევები, არითმია# <u>იშვიათად</u> მოულოდნელი კარდიული სიკვდილი*
დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> არტერიული ჰიპერტენზია, წამოხურება, სახის ჰიპერემია <u>იშვიათად</u> სისხლძარღვოვანი კოლაფსი#
დარღვევები სასუნთქი სისტემის მხრივ	<u>ხშირად</u> დისპნოე <u>ზოგჯერ</u> ბრონქიტი, ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები, ქვედა სასუნთქი გზების ინფექციები#, ხველა, რინორეა# <u>იშვიათად</u> პნევმონია#
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	<u>ხშირად</u> დიარეა**, გულისრევა <u>ზოგჯერ</u> ტკივილი მუცლის არეში, ტკივილი მუცლის ზედა არეში#, მუცლის შებერილობა, გასტროენტეროგუტური რეფლუქსური დაავადება, ლებინება, პირის ღრუს სიმშრალე, დისპეფსია, შეკრულობა, ხშირი დეფეკაცია, მეტეორიზმი, დისკომფორტი კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, პირის ღრუში წყლულების განვითარება, ტუჩების

	შეშუპება#, პანკრეატიტი <u>იშვიათად</u> პერფორაცია კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში#, სტომატიტი#
დარღვევები ღვიძლისა და ნაღვლგამომყოფი გზების მხრივ	<u>ხშირად</u> ღვიძლის ფუნქციის დარღვევები** <u>ზოგჯერ</u> ქოლელითიაზი <u>იშვიათად</u> ჰეპატიტი, სიყვითლე*, ღვიძლის დაზიანება*, ქოლეცისტიტი#
დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ	<u>ხშირად</u> გამონაყარი (მათ შორის სხვადასხვა სახის გამონაყარი, რომელიც აღინიშნება დაბალი სიხშირით, იხ. ქვემოთ), ქავილი <u>ზოგჯერ</u> დერმატიტი, ჭინჭრის ციება, კანის ფერის შეცვლა, კანის დაზიანებები, პეტექიები, მაკულოზური გამონაყარი, მაკულო-პაპულოზური გამონაყარი, პაპულოზური გამონაყარი, ჰიპერჰიდროზი, ალოპეცია, ეგზემა#, ერითემა, ღამით ოფლიანობა#, ფსორიაზი#, ქავილით მიმდინარე გამონაყარი # <u>იშვიათად</u> ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი*, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი*, ანგიონევროზული შეშუპება*, სამკურნალწამლო რეაქცია ეოზინოფილიით და სისტემური სიმპტომებით*, გენერალიზებული გამონაყარი (მძიმე რეაქცია)*, ექსფოლიაციური გამონაყარი, ფოლიკულური გამონაყარი, ვეზიკულური გამონაყარი, პუსტულოზური გამონაყარი, ერითემატოზური გამონაყარი, წითელას მსგავსი გამონაყარი
დარღვევები ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ	<u>ხშირად</u> ართრალგია, მიალგია, ტკივილი კიდურებში# <u>ზოგჯერ</u> ართრიტი, ტკივილი კუნთებსა და ძვლებში, კუნთების სისუსტე, კუნთების კრუნჩხვა, კუნთების დამაბულობა, ბურსიტი, სახსრების შეშუპება#, ტკივილი ზურგის არეში#, კუნთების შებოჭილობა, სახსრების შებოჭილობა <u>იშვიათად</u> რაბდომიოლიზი*, მხრის მბრუნავი მანჟეტის მოჭერის სინდრომი#, რევმატული პოლიმიალგია#
დარღვევები თირკმელებისა და საშარდე გზების მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> თირკმელების უკმარისობა, ნეფროლითიაზი, ჰემატურია, პოლაკიურია, პროტეინურია, სასწრაფოდ მოშარდვის სურვილი, საშარდე გზების ინფექციები#

	<u>იმვიათად</u> ტუბულოინტერსტიციული ნეფრიტი*
დარღვევები სასქესო ორგანოებისა და სარძევე ჯირკვლის მხრივ	<u>ზოგჯერ</u> ერექციული დისფუნქცია
ზოგადი დარღვევები და დარღვევები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე	<u>ხშირად</u> შემუშება, დაღლილობა <u>ზოგჯერ</u> ტკივილი გულ-მკერდის არეში, დისკომფორტის შეგრძნება გულ-მკერდის არეში, ტკივილი [#] , შეუძლოდ ყოფნა [#] <u>იმვიათად</u> წყურვილი, სიცხის შეგრძნება [#]
ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები ⁹	<u>ზოგჯერ</u> სისხლში ამილაზას დონის მომატება, თრომბოციტების რაოდენობის შემცირება, ლეიკოციტების რაოდენობის შემცირება, ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება, სისხლში კრეატინის დონის მომატება, სისხლში კრეატინინის დონის მომატება, ჰემოგლობინის დონის დაქვეითება, სისხლში შარდოვანას დონის მომატება, სისხლში ტრიგლიცერიდების დონის მომატება, სისხლში ქოლესტერინის დონის მომატება, ჰემატოკრიტის მაჩვენებლის დაქვეითება, სისხლში ლაქტატდეჰიდროგენაზას დონის მომატება, სისხლში კალიუმის დონის მომატება, სნთ-ის მომატება [#] <u>იმვიათად</u> სისხლში გლუკოზის დონის მომატება, აქტივირებული პარციალური თრომბოპლასტინის დროის გახანგრძლივება, ერითროციტების რაოდენობის შემცირება, სისხლში ტუტე ფოსფატაზის დონის მომატება, სისხლში კრეატინფოსფოკინაზის მომატება*
ტრავმები, მოწამლა და გართულებები პროცედურების ჩატარებისას	<u>ზოგჯერ</u> დაჟეჟილობა [#]

* არასასურველი რეაქციები, რომლებიც აღინიშნა რეგისტრაციის შემდგომი გამოყენების პერიოდში

** მკურნალობის დროს გამოვლენილი არაინფექციური დიარეა და ღვიძლის ფუნქციის დარღვევები, რომლებიც აღინიშნა კომბინირებული კვლევების მე-3 ფაზაში, უფრო ხშირად აღინიშნებოდა კოლხიციინის თანმხლები თერაპიის დროს.

*** ინდივიდუალური რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევების მე-3 ფაზაში აღნიშნული პოდაგრის გამწვავების სიხშირესთან დაკავშირებით იხ. პარაგრაფი 5.1.

არასასურველი სამკურნალწამლო რეაქციები, რომლებიც რეგისტრირებულია უსაფრთხოების რეგისტრაციის შემდგომი კვლევების პერიოდში

ცალკეული არასასურველი რეაქციების აღწერა

რეგისტრაციის შემდგომი გამოყენების პერიოდში ადგილი ჰქონდა ფეხუქსოსტატის მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის იშვიათ მძიმე რეაქციებს, სტივენს-ჯონსონის სინდრომის, ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზის და ანაფილაქსიური რეაქციების/შოკის ჩათვლით. სტივენს-ჯონსონის სინდრომს და ტოქსიკურ ეპიდერმულ ნეკროლიზს ახასიათებს კანზე პროგრესირებადი გამონაყარის განვითარება ბუშტუკების წარმოქმნასთან ან ლორწოვანი გარსების დაზიანებასთან, ასევე თვალების გაღიზიანებასთან ერთად. ფეხუქსოსტატის მიღებისას ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები შეიძლება დაკავშირებული იყოს შემდეგ სიმპტომებთან: კანის რეაქციები, რომლებსაც ახასიათებს ინფილტრაციული მაკულოპაპულოზური გამონაყარი, გენერალიზებული ან ექსფოლიაციური გამონაყარი, ასევე, კანის დაზიანებები, სახის შეშუპება, ტემპერატურის მატება, დარღვევები სისხლის სისტემის მხრივ, როგორიცაა თრომბოციტოპენია და ეოზინოფილია, ასევე ერთი ან ბევრი ორგანოს ჩათრევა (ღვიძლი და თირკმელები, ტუბულოინტერსტიციული ნეფრიტის ჩათვლით) (იხ. პარაგრაფი 4.4).

პოდაგრის გამწვავება ხშირად აღინიშნებოდა მკურნალობის დაწყებისთანავე და პირველი თვეების განმავლობაში. დროთა განმავლობაში, პოდაგრის გამწვავების სიხშირე შემცირდა. რეკომენდებულია პოდაგრის გამწვავების პროფილაქტიკა (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

შეტყობინება შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ

სამკურნალო საშუალების რეგისტრაციის შემდეგ შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ შეტყობინება ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. ეს უზრუნველყოფს უწყვეტ მონიტორინგს სამკურნალო საშუალების „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე. ჯანდაცვის მუშაკებს მოეთხოვებათ შეტყობინების გაგზავნა ნებისმიერი შესაძლო არასასურველი რეაქციის შესახებ შეტყობინებათა ნაციონალური სისტემის საშუალებით.

4.9 დოზის გადაჭარბება

პრეპარატის დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში ნაჩვენებია სიმპტომური და შემანარჩუნებელი თერაპია.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: პოდაგრის სამკურნალო საშუალება, პრეპარატები, რომლებიც აინჰიბირებს შარდმჟავას გამომუშავებას. ათქ კოდი: M04AA03.

მოქმედების მექანიზმი

შარდმჟავა წარმოადგენს ადამიანში პურინების მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტს და წარმოიქმნება შემდეგი რეაქციის პროცესში: ჰიპოქსანტინი → ქსანტინი → შარდმჟავა. ამ რეაქციის ორივე ეტაპზე კატალიზატორის როლს ასრულებს ქსანტინოქსიდაზა. ფებუქსოსტატი წარმოადგენს 2-არილთიაზოლის წარმოებულს. მისი თერაპიული მოქმედება დაფუძნებულია შარდმჟავას შრატისმიერი კონცენტრაციის დაქვეითებაზე ქსანტინოქსიდაზას სელექციური ინჰიბირების გზით. ფებუქსოსტატი წარმოადგენს ქსანტინოქსიდაზას მძლავრ და სელექციურ არაპურინულ ინჰიბიტორს (NP-SIXO) და *in vitro* მისი K_i (ინჰიბირების კონსტანტა) შეადგენს 1 ნმ-ზე ნაკლებს. ნაჩვენებია, რომ ფებუქსოსტატი მნიშვნელოვანი ხარისხით თრგუნავს ქსანტინოქსიდაზას როგორც დაჟანგული, ასევე აღდგენილი ფორმების აქტივობას. თერაპიული კონცენტრაციით ფებუქსოსტატი არ იწვევს პურინების ან პირიმიდინების მეტაბოლიზმში მონაწილე სხვა ფერმენტების ინჰიბირებას, როგორცაა გუანინდეზამინაზა, ჰიპოქსანტინ-გუანინფოსფორიბოზილტრანსფერაზა, ოროტატფოსფორიბოზილტრანსფერაზა, ოროტიდინმონოფოსფატდეკარბოქსილაზა ან პურინნუკლეოზიდფოსფორილაზა.

კლინიკური ეფექტიანობა და უსაფრთხოება

პრეპარატ ადენურიკის ეფექტიანობა დადასტურებულია მე-3 ფაზის სამ ძირითად კვლევაში (ორი ძირითადი კვლევა APEX და FACT და დამატებითი კვლევა CONFIRMS, აღწერილია ქვემოთ), რომლებიც მოიცავდა 4101 პაციენტს ჰიპერურიკემიით და პოდაგრით. მე-3 ფაზის თითოეულ ამ ძირითად კვლევაში პრეპარატი ადენურიკი უფრო ეფექტიანად ამცირებდა შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციას და ინარჩუნებდა მის სათანადო დონეს ალოპურინოლთან შედარებით. კვლევებში APEX და FACT ეფექტიანობის პირველადი საბოლოო წერტილი იყო პაციენტების წილი, რომლებშიც ბოლო სამი თვის განმავლობაში შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია არ აღემატებოდა 6,0 მგ/დლ (357 მკმოლი/ლ). მე-3 ფაზის დამატებით კვლევაში CONFIRMS, რომლის შედეგები მიღებულია პრეპარატ ადენურიკის პირველი სარეგისტრაციო მოწმობის გაცემის შემდეგ, ეფექტიანობის პირველადი საბოლოო წერტილი იყო პაციენტების წილი, რომლებშიც შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია არ აღემატებოდა 6.0 მგ/დლ ბოლო ვიზიტის დროს. ამ კვლევებში არ იყვნენ ჩართულნი პაციენტები გადანერგილი ორგანოებით (იხ. პარაგრაფი 4.2).

კვლევა APEX: ფებუქსოსტატის ეფექტიანობის, პლაცებოს და ალოპურინოლის კონტროლით, მე-3 ფაზის კვლევა (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX) იყო რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრული 28 კვირის ხანგრძლივობის კვლევა. სულ რანდომიზებული იქნა 1072 პაციენტი შემდეგ ჯგუფებში: პლაცებო (n=134), ადენურიკი 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში (n=267), ადენურიკი 120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში (n=269), ადენურიკი 240 მგ ერთხელ დღე-ღამეში (n=134) ან ალოპურინოლი (300 მგ ერთხელ დღე-ღამეში [n=258], პაციენტებისთვის შრატში კრეატინინის საწყისი კონცენტრაციით 1.5 მგ/დლ ან 100 მგ ერთხელ დღე-ღამეში [n=10]

პაციენტებისთვის შრატში კრეატინინის საწყისი კონცენტრაციით >1.5 მგ/დლ და 2.0 მგ/დლ). უსაფრთხოების შესაფასებლად ფებუქსოსტატი ინიშნებოდა დოზით 240 მგ (რეკომენდებულ მაქსიმალურ დოზაზე 2 -ჯერ მაღალი).

კვლევამ APEX აჩვენა პრეპარატ ადენურიკით 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში და ადენურიკით 120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში მკურნალობის ორივე რეჟიმის სტატისტიკურად სარწმუნო უპირატესობა, ჩვეულებრივი დოზით 300 მგ ($n=258$)/ 100 მგ ($n=10$) ალოპურინოლთან შედარებით, შარდმჟავას შრატისმიერი კონცენტრაციის დაქვეითებაში 6 მგ/დლ-ზე დაბლა (357 მკმოლი/ლ) (იხ. ცხრილი 2 და ნახ. 1).

კვლევა FACT: ფებუქსოსტატის, ალოპურინოლთან შედარებით, კონტროლირებული კვლევის მე-3 ფაზა (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT) იყო რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრული 52 კვირის ხანგრძლივობის კვლევა. სულ რანდომიზებული იქნა 760 პაციენტი: ადენურიკი 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=256$), ადენურიკი 120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=251$) ან ალოპურინოლი 300 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=253$).

კვლევამ FACT აჩვენა ორივე რეჟიმის - ადენურიკი 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში და ადენურიკი 120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში, სტატისტიკურად სარწმუნო უპირატესობა, ჩვეულებრივი დოზით 300 მგ ალოპურინოლთან შედარებით, შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის დაქვეითებასა და შენარჩუნებაში 6 მგ/დლ-ზე დაბლა (357 მკმოლი/ლ).

ცხრილში 2 წარმოდგენილია ეფექტიანობის პირველადი საბოლოო წერტილის შეფასების შედეგები.

ცხრილი 2.

პაციენტების წილი შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციით <6.0 მგ/დლ (357 მკმოლი/ლ) ბოლო სამი ყოველთვიური ვიზიტი

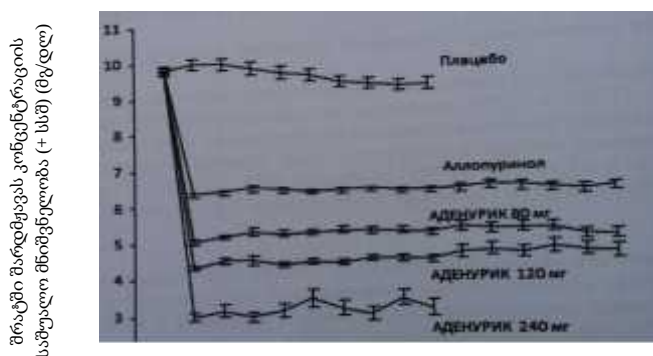
კვლევა	ადენურიკი 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში	ადენურიკი 120 მგ ერთხელ დღე- ღამეში	ალოპურინოლი $300/100$ მგ ერთხელ დღე-ღამეში ¹
APEX (28 კვირა)	$48\%^*$ ($n=262$)	$65\%^*,\#$ ($n=269$)	22% ($n=268$)
FACT (52 კვირა)	$53\%^*$ ($n=255$)	$62\%^*$ ($n=250$)	21% ($n=251$)
გაერთიანებული შედეგები	$51\%^*$ ($n=517$)	$63\%^*,\#$ ($n=519$)	22% ($n=519$)

¹ პაციენტების შედეგები, რომლებიც იღებდნენ 100 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში ($n=10$: პაციენტები შრატში კრეატინინის საწყისი კონცენტრაციით >1.5 მგ/დლ და ≤ 2.0 მგ/დლ) ან 300 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში ($n=509$), ანალიზის პროცესში იყო გაერთიანებული.

* $p<0.001$ ალოპურინოლთან შედარებით, # $p<0.001$ 80 მგ დოზასთან შედარებით

პრეპარატი ადენურიკი სწრაფად აქვეითებდა შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციას და ეს ეფექტი ნარჩუნდებოდა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის დაქვეითება <6.0 მგ/დლ (357 მკმოლი/ლ) აღინიშნა კვლევის დაწყებიდან მე-2 კვირაში და შენარჩუნდა შემდგომში მკურნალობის პერიოდში. ნახატზე 1 ნაჩვენებია შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის საშუალო მაჩვენებლები დროის მიხედვით მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში მე-3 ფაზის ორივე ძირითად კვლევაში.

ნახატი 1. შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის საშუალო მაჩვენებლები - მე-3 ფაზის ძირითადი კვლევების გართიანებული მონაცემები



კვირა

ნხ= ნულოვანი ხაზი სსშ=საშუალოს სტანდარტული შეცდომა

მითითება: 509 პაციენტი იღებდა ალოპურინოლს დოზით 300 მგ ერთხელ დღე-ღამეში; 10 პაციენტი შრატში კრეატინინის საწყისი კონცენტრაციით >1.5 მგ/დლ და ≤ 2.0 მგ/დლ იღებდა ალოპურინოლს დოზით 100 მგ ერთხელ დღე-ღამეში (268-დან 10 პაციენტი კვლევაში APEX).

ფებუქსოსტატი დოზით 240 მგ ინიშნებოდა უსაფრთხოების შესაფასებლად მაქსიმალურ რეკომენდებულ დოზაზე 2-ჯერ მაღალი დოზის შემთხვევაში.

კვლევა CONFIRMS: კვლევა CONFIRMS იყო მე-3 ფაზის რანდომიზებული, კონტროლირებული, 26 კვირიანი კვლევა, რომელიც ჩატარდა 40 მგ და 80 მგ დოზებით ფებუქსოსტატის უსაფრთხოებისა და ეფექტიანობის შესაფასებლად, 300 მგ და 200 მგ დოზებით ალოპურინოლთან შედარებით, პაციენტებში პოდაგრით და ჰიპერურეკემიით. სულ რანდომიზებული იქნა 2269 პაციენტი: ადენურიკი 40 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=757$), ადენურიკი 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=756$) ან ალოპურინოლი 300/300 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=756$). პაციენტების სულ მცირე 65%-ს ქონდა თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის დარღვევები (კრეატინინის კლირენსი 30-89 მლ/წთ). პოდაგრის გამწვავების პროფილაქტიკის ჩატარება აუცილებელი იყო 26 კვირაზე მეტი ვადით.

პაციენტების წილი შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციით <6.0 მგ/დლ (357 მკმოლი/ლ) ბოლო ვიზიტისას, შეადგენდა 45%-ს 40 მგ ფებუქსოსტატისთვის, 67%-ს 80 მგ ფებუქსოსტატისთვის და 42%-ს 300/200 მგ ალოპურინოლისთვის.

ძირითადი საბოლოო მაჩვენებელი თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში

კვლევაში APEX შეფასდა პრეპარატის ეფექტიანობა თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე 40 პაციენტში (ე.ი. შრატში კრეატინინის საწყისი კონცენტრაციით >1.5 მგ/დლ და ≤ 2.0 მგ/დლ). ალოპურინოლის ჯგუფში რანდომიზებულ სუბიექტებში თირკმელების ფუნქციის დარღვევით პრეპარატის დოზა შეამცირეს 100 მგ-მდე ერთხელ დღე-ღამეში. ეფექტიანობის პირველადი საბოლოო წერტილი მიღწეული იქნა ადენურიკის ჯგუფში პაციენტების 44%-ში (80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში), 45%-ში (120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში) და 60%-ში (240 მგ ერთხელ დღე-ღამეში), 0%-თან შედარებით 100 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ალოპურინოლის და პლაცებოს ჯგუფებში.

ამასთან, შარდმჟავას შრატისმიერი კონცენტრაციის შემცირების კლინიკურად მნიშვნელოვანი პროცენტული განსხვავება ჯანმრთელ მონაწილეებში აღნიშნული არ იყო, თირკმელების ფუნქციური მდგომარეობის მიუხედავად (58% ჯგუფში თირკმელების ნორმალური ფუნქციით და 55% ჯგუფში თირკმელების ფუნქციის მძიმე დარღვევით).

პოდაგრისა და თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში მიღებული მონაცემების კვლევის CONFIRMS საშუალებით ჩატარებულმა პროსპექტულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ფებუქსოსტატი მნიშვნელოვნად უფრო ეფექტიანი იყო შრატში შარდმჟავას დონის <6.0 მგ-მდე/დლ შემცირების თვალსაზრისით, 300/200 მგ ალოპურინოლთან შედარებით პოდაგრის და თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კვლევაში მონაწილეთა 65%).

პირველადი საბოლოო წერტილი პაციენტების ქვეჯგუფში შარდმჟავას შრატისმიერი კონცენტრაციით ≥ 10 მგ/დლ

შრატში შარდმჟავას საწყისი კონცენტრაცია ≥ 10 მგ/დლ აღინიშნებოდა პაციენტების დაახლოებით 40%-ში (კომბინირებული კვლევები APEX და FACT). ამ პაციენტებს შორის ეფექტიანობის პირველადი საბოლოო წერტილი (შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია 6,0 მგ/დლ-ზე ნაკლები ბოლო 3 ვიზიტის დროს) მიღწეული იქნა ადენურიკის ჯგუფში პაციენტების 41%-ში (80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში), პაციენტების 48%-ში (120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში) და პაციენტების 66%-ში (240 მგ ერთხელ დღე-ღამეში), 9%-თან შედარებით 300/100 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ალოპურინოლის ჯგუფში და 0%-თან შედარებით პლაცებოს ჯგუფში.

კვლევის CONFIRMS მონაცემებით, პაციენტების წილი, რომლებმაც მიაღწიეს ეფექტიანობის პირველად საბოლოო წერტილს (შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციით <6.0 მგ/დლ ბოლო ვიზიტის დროს) პაციენტების ჯგუფში შრატში შარდმჟავას საწყისი

კონცენტრაციით ≥ 10 მგ/დლ, რომლებიც იღებდნენ 40 მგ ფებუქსოსტატს ერთხელ დღე-ღამეში, შეადგენდა 27%-ს (66/249), 80 მგ ფებუქსოსტატს ერთხელ დღე-ღამეში – 49%-ს (125/254) და 300/200 მგ ალოპურინოლს ერთხელ დღე-ღამეში – 31%-ს (72/230).

კლინიკური შედეგები: პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებიც საჭიროებენ პოდაგრის გამწვავების თერაპიას

კვლევა APEX: 8 კვირიანი პროფილაქტიკური პერიოდის განმავლობაში 120 მგ ფებუქსოსტატის ჯგუფის პაციენტების დიდი წილი (36%) საჭიროებდა პოდაგრის გამწვავების მკურნალობას, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ 80 მგ ფებუქსოსტატს (28%), 300 მგ ალოპურინოლს (23%) და პლაცებოს (20%). შეტევების სიხშირე გაიზარდა პროფილაქტიკური პერიოდის შემდეგ და შემდგომში დროთა განმავლობაში თანდათანობით შემცირდა. კვლევაში მონაწილეთა 46%-დან 55%-ს უტარდებოდა პოდაგრის შეტევების თერაპია 8-დან 28 კვირის განმავლობაში. კვლევების ბოლო 4 კვირის განმავლობაში (24-28 კვირა) გამოვლენილი პოდაგრის შეტევები აღენიშნებოდა პაციენტების 15%-ს (80, 120 მგ ფებუქსოსტატი), პაციენტების 14%-ს (300 მგ ალოპურინოლი) და პაციენტების 20%-ს (პლაცებო).

კვლევა FACT: 8 კვირიანი პროფილაქტიკური პერიოდის განმავლობაში 120 მგ ფებუქსოსტატის ჯგუფის პაციენტების დიდი წილი (36%) საჭიროებდა პოდაგრის შეტევების მკურნალობას, ვიდრე 80 მგ ფებუქსოსტატის (22%) ან 300 მგ ალოპურინოლის (21%) ჯგუფებში. 8 კვირიანი პროფილაქტიკური პერიოდის შემდეგ გამწვავების სიხშირე გაიზარდა და დროთა განმავლობაში თანდათანობით შემცირდა (პაციენტების 64% და 70%-ს, რომლებსაც უტარდებოდათ მკურნალობა პოდაგრის გამწვავების გამო 8-დან 52 კვირის განმავლობაში). კვლევების ბოლო 4 კვირის განმავლობაში (49-52 კვირა) გამოვლენილი პოდაგრის გამწვავების შემთხვევები აღინიშნა პაციენტების 6-8%-ში (80 მგ, 120 მგ ფებუქსოსტატი) და პაციენტების 11%-ში (300 მგ ალოპურინოლი).

პაციენტების წილი, რომლებიც საჭიროებდნენ პოდაგრის გამწვავების კუპირებას (კვლევები APEX და FACT), უფრო დაბალი იყო ჯგუფებში, სადაც შრატში შარდმჟავას საშუალო კონცენტრაცია მკურნალობის შემდეგ შემცირდა < 6.0 მგ/დლ-მდე, < 5.0 მგ/დლ-მდე ან < 4.0 მგ/დლ-მდე, იმ ჯგუფებთან შედარებით, რომლებშიც შარდმჟავას საშუალო დონე შეადგენდა ≥ 6.0 მგ/დლ მკურნალობის ბოლო 32 კვირის განმავლობაში (20-24 კვირიდან 49-52 კვირამდე).

კვლევის CONFIRMS დროს პაციენტების პროცენტული წილი, რომლებიც საჭიროებდნენ პოდაგრის გამწვავების მკურნალობას (პირველი დღიდან 6 თვემდე), შეადგენდა 31%-ს და 25%-ს შესაბამისად 80 მგ ფებუქსოსტატის და ალოპურინოლის ჯგუფებში. განსხვავებები პაციენტების თანაფარდობაში, რომლებიც საჭიროებდნენ პოდაგრის შეტევების მკურნალობას, 80 მგ და 40 მგ ფებუქსოსტატის ჯგუფებს შორის არ აღინიშნებოდა.

გრძელვადიანი გაფართოებული ღია კვლევები

კვლევა EXCEL (C02-021): კვლევა Excel წარმოადგენს მე-3 ფაზის სამწლიან, ღია, მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ, გაფართოებულ, ალოპურინოლ-კონტროლირებულ უსაფრთხოების კვლევას, რომელიც ჩატარდა პაციენტებში, რომლებმაც გაიარეს მე-3 ფაზის ძირითადი კვლევები (APEX ან FACT). კვლევაში სულ ჩართული იყო 1 086 პაციენტი: ადენურიკი 80 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=649$), ადენურიკი 120 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=292$) და ალოპურინოლი 300/100 მგ ერთხელ დღე-ღამეში ($n=145$). პაციენტების დაახლოებით 69%-ში არ იყო საჭირო თერაპიის კორექცია საბოლოო სტაბილური მკურნალობის მისაღწევად. პაციენტები, რომლებშიც სამჯერადი თანმიმდევრული გაზომვისას შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის დონე შეადგენდა >6.0 მგ/დლ, გარიცხულ იქნენ კვლევიდან.

შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის დონის მაჩვენებლები დროთა განმავლობაში არ იცვლებოდა (მაგალითად, პაციენტების 91% და 93%-ში, რომლებიც თავიდან იღებდნენ ფებუქსოსტატს 80 მგ და 120 მგ დოზით, შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის დონის მაჩვენებლები შეადგენდა 6.0 მგ/დლ-ზე ნაკლებს 36-ე თვეს).

სამწლიანი დაკვირვებების მონაცემებით პაციენტების 4%-ზე ნაკლებში, რომლებიც საჭიროებდნენ შეტევების მკურნალობას, ადგილი ჰქონდა პოდაგრის გამწვავების შემცირებას მე-16-24 თვეებში და 30-36-ე თვეებში (ე.ი. პაციენტების 96%-ზე მეტში გამწვავებისას მკურნალობის საჭიროება არ არსებობდა).

პაციენტების 46% და 38%-ში, რომლებსაც უტარდებოდათ საბოლოო სტაბილური მკურნალობა 80 მგ ან 120 მგ ფებუქსოსტატით ერთხელ დღე-ღამეში, ადგილი ჰქონდა პირველადი პალპირებადი პოდაგრული კვანძის სრულ გაქრობას საწყისი დონიდან ბოლო ვიზიტამდე.

კვლევა FOCUS (TMX-01-005) არის მე-2 ფაზის ხუთწლიანი, ღია, მულტიცენტრული, გაფართოებული უსაფრთხოების კვლევა, რომელიც ჩატარდა პაციენტებში, რომლებმაც დაასრულეს ფებუქსოსტატის 4 კვირიანი მიღება ორმაგად ბრმა დოზირებით კვლევაში TMX-00-004. კვლევაში ჩართეს 116 პაციენტი, რომლებიც თავდაპირველად იღებდნენ 80 მგ ფებუქსოსტატს. პაციენტების 62%-ში შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის <6 მგ/დლ შესანარჩუნებლად დოზის კორექცია საჭირო არ იყო, ხოლო პაციენტების 38% საჭიროებდა დოზის კორექციას საბოლოო სტაბილური დოზის მისაღწევად.

პაციენტების წილი შრატში ურატების დონით <6.0 მგ/დლ (357 მკმოლი/ლ) ბოლო ვიზიტის დროს შეადგენდა 80%-ზე მეტს (81-100%) ფებუქსოსტატის თითოეული დოზის შემთხვევაში.

კლინიკური კვლევების მე-3 ფაზაში ფებუქსოსტატის ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნებოდა ღვიძლის ფუნქციის მაჩვენებლების მსუბუქი ხარისხის ცვლილებები (5.0%). ამ ცვლილებების სიხშირე იყო ალოპურინოლის მაჩვენებლების მსგავსი (4.2%) (იხ. პარაგრაფი 4.4). ღია კვლევების გრძელვადიან გაფართოებულ ფაზებში

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ფებუქსოსტატს (5.5%) ან ალოპურინოლს (5.8%) ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, აღინიშნებოდა თტკ-ის დონის მომატება (>5.5 მკსე/მლ) (იხ. პარაგრაფი 4.4).

რეგისტრაციის შემდგომი ხანგრძლივი კვლევები

კვლევა CARES წარმოადგენდა ნაკლები ეფექტიანობის არ არსებობის მულტიცენტრულ რანდომიზებულ ორმაგად ბრმა კვლევას, რომელშიც შეადარეს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამოსავალი ფებუქსოსტატისა და ალოპურინოლის გამოყენებისას პოდაგრის და ანამნეზში ძირითადი გულ-სისხლძარღვოვანი დაავადებების მქონე პაციენტებში, მათ შორის მიოკარდიუმის ინფარქტი, არასტაბილური სტენოკარდიის გამო ჰოსპიტალიზაცია, კორონარული ან ცერებრული რევასკულარიზაცია, ინსულტი, იშემიური ტიპის ინტრაკრანიალური სისხლის მიმოქცევის დროებითი დარღვევა ჰოსპიტალიზაციით, პერიფერიული სისხლძარღვების დაავადება ან მიკროანგიოპათიის ან მაკროანგიოპათიის ნიშნებით მიმდინარე შაქრიანი დიაბეტი. შრატში შარდმჟავას კონცენტრაციის <6.0 მგ/დლ მისაღწევად განახორციელეს ფებუქსოსტატის დოზის ტიტრაცია 40-დან 80 მგ-მდე (მიუხედავად თირკმელების ფუნქციისა), ხოლო ალოპურინოლის დოზის ტიტრაცია განხორციელდა 100 მგ-ობით 300-დან 600 მგ-მდე თირკმელების ნორმალური ფუნქციის და თირკმელების მსუბუქი ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში და 200-დან 400 მგ-მდე - თირკმელების საშუალო ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

CARES-ში პირველადი საბოლოო წერტილი იყო MACE-ს პირველად გამოვლენის დრო, მათ შორის მიოკარდიუმის არალეტალური ინფარქტი, არალეტალური ინსულტი, გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიებით გამოწვეული სიკვდილი და არასტაბილური სტენოკარდია სასწრაფო კორონარული რევასკულარიზაციით.

საბოლოო წერტილების (პირველადი და მეორეული) ანალიზი ჩატარდა პაციენტების ჯგუფისთვის, რომლებსაც დაენიშნათ მკურნალობა (ITT), ყველა მონაწილის ჩათვლით, რომლებიც რანდომიზებული იყვნენ და იღებდნენ საკვლევ პრეპარატს ორმაგად ბრმა მიღების რეჟიმში სულ მცირე ერთხელ.

ზოგადად, პაციენტების 56.6%-მა დროზე ადრე შეწყვიტა კვლევაში მონაწილეობა, ხოლო 45%-მა არ დაასრულა კვლევის ყველა ვიზიტი.

საერთო ჯამში, დაკვირვება ჩატარდა 6 190 პაციენტზე საშუალოდ 32 თვის განმავლობაში, ხოლო ზემოქმედების საერთო ხანგრძლივობა შეადგენდა 728 დღეს ფებუქსოსტატის ჯგუფის პაციენტებში (n=3098) და 719 დღეს ალოპურინოლის ჯგუფის პაციენტებში (n=3092).

პირველადი საბოლოო წერტილის სახით MACE-ს მოვლენები ერთნაირი სიხშირით აღინიშნა ფებუქსოსტატისა და ალოპურინოლის ჯგუფებში (შესაბამისად, 10.8%, პაციენტების 10.4%-თან შედარებით; რისკების თანაფარდობა [რთ] 1.03; ორმხრივი განმეორებითი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალი [სი] 0.89-1.21).

MACE-სთან დაკავშირებული ცალკეული შემთხვევების ანალიზის დროს, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილიანობის სიხშირე უფრო მაღალი იყო ფებუქსოსტატის გამოყენებისას, ვიდრე ალოპურინოლის გამოყენებისას (4.3%, პაციენტების 3.2%-თან შედარებით; ფრ 1.34; 95% სი 1.03-1.73). MACE-სთან

დაკავშირებული სხვა შემთხვევების სიხშირე მსგავსი იყო ფეხუქსოსტატის და ალოპურინოლის მიღების ჯგუფებში, ე.ი. მიოკარდიუმის არალეტალური ინფარქტი (3.6%, პაციენტების 3.8%-თან შედარებით; ფრ 0.93; 95% სი 0.72-1.21), არალეტალური ინსულტი (2.3%, პაციენტების 2.3%-თან შედარებით; ფრ 1.01; 95% სი 0.73-1.41), და სასწრაფო რევასკულარიზაცია არასტაბილური სტენოკარდიის შედეგად (1.6%, პაციენტების 1.8%-თან შედარებით; ფრ 0.86; 95% სი 0.59-1.26). ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის დონე ასევე უფრო მაღალი იყო ფეხუქსოსტატის გამოყენებისას, ვიდრე ალოპურინოლის გამოყენებისას (7.8%, პაციენტების 6.4%-თან შედარებით; ფრ 1.22; 95% სი 1.01-1.47), რაც ძირითადად განპირობებული იყო ამ ჯგუფში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილიანობის უფრო მაღალი დონით (იხ. პარაგრაფი 4.4).

გულის უკმარისობის გამო ჰოსპიტალიზაციის, არაიშემიური ტიპის არითმიის გამო ჰოსპიტალიზაციის, ვენური თრომბოემბოლური გართულებების და თავის ტვინში იშემიური ტიპის დროებითი დარღვევების გამო ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე მსგავსი იყო ფეხუქსოსტატისა და ალოპურინოლისთვის.

კვლევა FAST წარმოადგენს პროსპექტულ, რანდომიზებულ, ღია კვლევას ბრმა საბოლოო წერტილებით, რომელშიც შედარებული იქნა ფეხუქსოსტატისა და ალოპურინოლის გულ-სისხლძარღვთა მხრივ უსაფრთხოების პროფილი ქრონიკული ჰიპერურიკემიის მქონე პაციენტებში (იმ პირობით, რომ უკვე ადგილი აქვს ურატების დაგროვებას) და გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორებით (ე.ი. 60 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებში და გულ-სისხლძარღვთა სულ მცირე ერთი სხვა რისკ-ფაქტორით). შესაბამის პაციენტებს უტარდებოდათ ალოპურინოლით მკურნალობა რანდომიზაციამდე, საჭიროების შემთხვევაში კი განხორციელდა დოზის კორექტირება კლინიკური დასკვნის, EULAR რეკომენდაციების და დამტკიცებული დოზირების საფუძველზე. ალოპურინოლის საწყისი ფაზის ბოლოს პაციენტები sUA მნიშვნელობით <0.36 მმოლი/ლ (<6 მგ/დლ) ან პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ალოპურინოლის მაქსიმალურ ასატან ან მაქსიმალურ ლიცენზირებულ დოზას, რანდომიზებული იქნენ 1:1 თანაფარდობით ფეხუქსოსტატით ან ალოპურინოლით სამკურნალოდ. კვლევის FAST პირველადი საბოლოო წერტილი იყო ნებისმიერი შემთხვევის პირველად დადგომის დრო, რომელიც შედიოდა ანტითრომბოციტული პრეპარატების მკვლევართა სამუშაო ჯგუფის კომბინირებულ საბოლოო წერტილში, რომელიც ითვალისწინებდა: i) ჰოსპიტალიზაციას მიოკარდიუმის ინფარქტის/ბიომარკერით პოზიტიური არალეტალური მწვავე კორონარული სინდრომის გამო; ii) არალეტალურ ინსულტს; iii) სიკვდილს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გამო. პირველადი ანალიზი ემყარებოდა მკურნალობაზე დაფუძნებულ მიდგომას (OT).

სულ რანდომიზებული იყო 6128 პაციენტი, 3063 - ფეხუქსოსტატის მიღების და 3065 - ალოპურინოლის მიღების ჯგუფში.

OT პირველად ანალიზში ფეხუქსოსტატი არ ჩამორჩებოდა ალოპურინოს პირველადი საბოლოო წერტილის მიღწევის სიხშირით, რომელიც აღინიშნა 172 პაციენტში (1.72/100 პაციენტი-წელი), ფეხუქსოსტატის ჯგუფში, 241 პაციენტთან შედარებით (2.05/100

პაციენტი-წელი), ალოპურინოლის ჯგუფში, კორექტირებული შანსების თანაფარდობით 0.85 (95% სი: 0.70, 1.03), $p < 0.001$.

ანამნეზში მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის ან მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში OT ანალიზმა პირველადი საბოლოო წერტილისთვის არ აჩვენა მნიშვნელოვანი განსხვავება მკურნალობის ჯგუფებს შორის: მოვლენების მქონე 65 (9.5%) პაციენტი ფებუქსოსტატის ჯგუფში და მოვლენების მქონე 83 (11.8%) პაციენტი ალოპურინოლის ჯგუფში; კორექტირებული შანსების თანაფარდობით 1.02 (95% სი: 0.74-1.42), $p = 0.202$.

ფებუქსოსტატით მკურნალობა არ იყო დაკავშირებული გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით სიკვდილიანობის ან ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის გაზრდასთან ზოგადად ან ანამნეზის საწყის დონეზე მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის ან მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში. სულ, ფებუქსოსტატის ქვეჯგუფში აღინიშნა ნაკლები ლეტალური შედეგი (სიკვდილის 62 შემთხვევა გულ-სისხლძარღვთა დაავადების მიზეზით და 108 შემთხვევა ყველა მიზეზით), ვიდრე ალოპურინოლის ჯგუფში (სიკვდილის 82 შემთხვევა გულ-სისხლძარღვთა დაავადების მიზეზით და 174 შემთხვევა ყველა მიზეზით).

ფებუქსოსტატით მკურნალობისას აღინიშნა შარდმჟავას დონის უფრო მნიშვნელოვანი დაქვეითება, ალოპურინოლით მკურნალობასთან შედარებით.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ჯანმრთელ მოხალისეებში პლაზმაში ფებუქსოსტატის მაქსიმალური კონცენტრაცია (C_{max}) და მრუდის ქვეშ ფართობის კონცენტრაცია დროის (AUC) მნიშვნელობა გაიზარდა დოზის პროპორციულად პრეპარატის 10 მგ-დან 120 მგ-მდე დოზის ერთჯერადი და მრავალჯერადი შეყვანის შემდეგ. ფებუქსოსტატის 120 მგ-დან 300 მგ-მდე დოზის შემთხვევაში აღინიშნებოდა AUC მნიშვნელობის უფრო მაღალი, ვიდრე დოზის პროპორციული, მომატება. ყოველ 24 საათში 10 მგ-240 მგ დოზის შეყვანისას პრეპარატის შესამჩნევი დაგროვება არ არის აღნიშნული. ფებუქსოსტატის მოჩვენებითი საშუალო ტერმინალური ნახევარგამოყოფის პერიოდი ($t_{1/2}$) შეადგენს დაახლოებით 5-8 საათს.

ჩატარდა ფარმაკოკინეტიკის/ფარმაკოდინამიკის პოპულაციური ანალიზი მონაცემების მიხედვით, რომლებიც მიღებულია ჰიპერურეკემიის და პოდაგრის მქონე 211 პაციენტის მონაწილეობით, რომლებიც ღებულობდნენ ადენურიკს დოზით 40-240 მგ ერთხელ დღე-ღამეში. ზოგადად, ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების მიღებული მნიშვნელობები იყო ჯანმრთელ მოხალისეებში აღნიშნული მაჩვენებლების მსგავსი, რომლებიც, შესაბამისად, წარმოადგენს კარგ მოდელს პოდაგრის მქონე პაციენტებში პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკის/ფარმაკოდინამიკის შესაფასებლად.

შეწოვა

ფებუქსოსტატი სწრაფად (t_{max} 1.0-1.5 სთ) და კარგად (არანაკლებ 84%) შეიწოვება. 80 მგ ან 120 მგ ფებუქსოსტატის ერთხელ დღე-ღამეში შიგნით ერთჯერადი ან მრავალჯერადი მიღებისას C_{max} მნიშვნელობა შესაბამისად შეადგენს დაახლოებით 2.8-3.2 მკგ/მლ და 5.0-

5.3 მკგ/მლ. ტაბლეტების ფორმით ფებუქსოსტატის აბსოლუტური ბიოშელწევადობის ანალიზი არ ჩატარებულა.

80 მგ დოზით ერთხელ დღე-ღამეში მრავალჯერადი მიღებისას ან 120 მგ დოზით ერთჯერადი მიღებისას ცხიმოვან საკვებთან ერთად C_{max} მნიშვნელობა შესაბამისად მცირდება 49%-ით და 38%-ით, ხოლო AUC მნიშვნელობა – შესაბამისად 18%-ით და 16%-ით. თუმცა, შესაბამის კვლევებში აღნიშნულს არ ახლდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება შარდმჟავას შრატისმიერი კონცენტრაციის პროცენტული შემცირების თვალსაზრისით (გამოკვლეული იქნა მრავალჯერადი მიღება დოზით 80 მგ). შესაბამისად, ადენურიკის® მიღება შეიძლება საკვების მიღების მიუხედავად.

განაწილება

წონასწორულ მდგომარეობაში განაწილების მოჩვენებითი მოცულობა (V_{ss}/F) ფებუქსოსტატისთვის მერყეობს 29-დან 75 ლ-მდე 10-300 მგ დოზით შიგნით მიღების შემდეგ. პლაზმის ცილებთან (ძირითადად ალბუმინთან) ფებუქსოსტატის შეკავშირების ხარისხი შეადგენს დაახლოებით 99.2%-ს და არ იცვლება 80 მგ და 120 მგ დოზების მიღებისას მიღწეული კონცენტრაციების დიაპაზონში. პრეპარატის აქტიური მეტაბოლიტებისთვის პლაზმის ცილებთან შეკავშირების ხარისხი მერყეობს 82%-დან 91%-მდე.

ბიოტრანსფორმაცია

ფებუქსოსტატი განიცდის აქტიურ მეტაბოლიზმს კონიუგაციის გზით ურიდინდიფოსფატგლუკურონოზილტრანსფერაზას (უდფგტ) მონაწილეობით და დაჟანგვის გზით ციტოქრომი P450 (CYP) სისტემის ფერმენტების მონაწილეობით. სულ გამოვლენილია ფებუქსოსტატის ოთხი ფარმაცოლოგიურად აქტიური ჰიდროქსილური მეტაბოლიტი; სამი მათგანი გამოყოფილი იქნა ადამიანის პლაზმიდან. ადამიანის ღვიძლის მიკროსომების *in vitro* კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ეს დაჟანგული მეტაბოლიტები ძირითადად წარმოიქმნება CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ან CYP2C9-ის ზემოქმედებით, მაშინ, როდესაც ფებუქსოსტატის გლუკურონიდი ძირითადად წარმოიქმნება უდფგტ 1A1, 1A8 და 1A9-ის ზემოქმედებით.

გამოყოფა

ფებუქსოსტატი გამოიყოფა ორგანიზმიდან ღვიძლის და თირკმელების საშუალებით. ^{14}C -ფებუქსოსტატის 80 მგ დოზით შიგნით მიღების შემდეგ დოზის დაახლოებით 49% გამოიყო შარდთან ერთად უცვლელი ფებუქსოსტატის (3%), ფებუქსოსტატის აცილგლუკურონიდის (30%), მისი ცნობილი დაჟანგული მეტაბოლიტებისა და მათი კონიუგატების (13%) და სხვა უცნობი მეტაბოლიტების (3%) სახით. გარდა თირკმლისმიერი ექსკრეციისა, მიღებული პრეპარატის დაახლოებით 45% გამოიყოფებოდა განავალთან ერთად უცვლელი ფებუქსოსტატის (12%), აცილგლუკურონიდის (1%), მისი ცნობილი დაჟანგული მეტაბოლიტებისა და მათი კონიუგატების (25%) და სხვა უცნობი მეტაბოლიტების (7%) სახით.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი, საშუალო ან მძიმე ხარისხის დარღვევების მქონე პაციენტების მიერ 80 მგ დოზით პრეპარატ ადენურიკის® მრავალჯერადი მიღებისას ფებუქსოსტატის C_{max} არ განსხვავდებოდა, თირკმელების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში აღნიშნული მაჩვენებლისგან. ფებუქსოსტატის AUC საშუალო საერთო მნიშვნელობა გაიზარდა დაახლოებით 1.8-ჯერ 7.5 მკგ·სთ/მლ-დან თირკმელების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში 13.2 მკგ·სთ/მლ-მდე თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში. აქტიური მეტაბოლიტების C_{max} და AUC მნიშვნელობები შესაბამისად გაიზარდა 2-ჯერ და 4-ჯერ. მიუხედავად ამისა, თირკმელების მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის სიმძიმის უკმარისობის მქონე პაციენტებში პრეპარატის დოზის კორექტირება საჭირო არ არის.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი (კლასი A ჩაილდ-პიუს სკალით) ან საშუალო (კლასი B ჩაილდ-პიუს სკალით) ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტების მიერ 80 მგ დოზით პრეპარატ ადენურიკის® მრავალჯერადი მიღების დროს ფებუქსოსტატის და მისი მეტაბოლიტების C_{max} და AUC მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა, ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში აღნიშნული მაჩვენებლისგან. ღვიძლის ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კლასი C ჩაილდ-პიუს სკალით) პრეპარატის კვლევები არ ჩატარებულა.

ასაკი

პრეპარატ ადენურიკის® შიგნით მრავალჯერადი მიღების დროს არ აღინიშნა ფებუქსოსტატის და მისი მეტაბოლიტების AUC მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხანდაზმულ პაციენტებში, ახალგაზრდა ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით.

სქესი

პრეპარატ ადენურიკის® შიგნით მრავალჯერადი მიღების დროს ფებუქსოსტატის C_{max} და AUC მნიშვნელობები ქალებში შესაბამისად 24%-ით და 12%-ით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მამაკაცებში. თუმცა, სხეულის მასის მიხედვით კორექტირებული C_{max} და AUC მნიშვნელობები მსგავსი იყო ორივე ჯგუფში. ამასთან დაკავშირებით, პრეპარატის დოზის შეცვლა პაციენტის სქესის მიხედვით საჭირო არ არის.

5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები

პრეპარატის აღწერილი ეფექტები აღინიშნებოდა არაკლინიკურ კვლევებში ადამიანში მაქსიმალური მაქსიმალური დოზის ბევრად მაღალი ექსპოზიციისას.

ვირთაგვებიდან მიღებული მონაცემების ფარმაკოკინეტიკური მოდელირებისა და სიმულაციური ანალიზის შედეგებით მიიჩნევა, რომ ფებუქსოსტატთან ერთდროულად მიღებისას მერკაპტოპურინის/აზატიოპრინის კლინიკური გამოყენების დოზა უნდა შემცირდეს დანიშნული დოზის 20%-მდე ან მეტით იმისათვის, რომ თავიდან იქნას აცილებული შესაძლო ჰემატოლოგიური ეფექტები (იხ. პარაგრაფები 4.5 და 4.5).

კანცეროგენეზი, მუტაგენეზი, ფერტილობის დარღვევა

შარდის ბუშტის სიმსივნეების (გარდამავალუჯრედოვანი პაპილომა და კარცინომა) სიხშირის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მომატება აღინიშნებოდა მხოლოდ ვირთაგვების ხვად ჯიშებში მაღალი დოზის ჯგუფში, რომელიც დაახლოებით 11-ჯერ აღემატება ადამიანში ექსპოზიციასლ და დაკავშირებული იყო ქსანტინური კრისტალების წარმოქმნასთან. თავგებისა და ვირთაგვების ძუ და ხვად ჯიშებში ჩატარებულ კვლევებში სხვა სიმსივნეების განვითარების სიხშირის მნიშვნელოვანი მომატება გამოვლენილი არ არის. ეს შედეგები განიხილებოდა, როგორც პურინების მეტაბოლიზმის და შარდის შემადგენლობის ჯიშის მიხედვით სპეციფიური თავისებურებების გამოვლინებები და კლინიკური მნიშვნელობა არ ჰქონდა.

გენოტოქსიკურობის სტანდარტულ კვლევებში არ იყო აღნიშნული ფეხუქსოსტატის ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი გენოტოქსიკურობის ეფექტები.

48 მგ-მდე/კგ/დღე-ღამეში დოზით ფეხუქსოსტატის შიგნით მიღება არ ახდენდა გავლენას ვირთაგვების ძუ და ხვადი ჯიშების ფერტილობასა და რეპროდუქციულ ფუნქციაზე.

მონაცემები ფერტილობის დარღვევების, ტერატოგენული ეფექტების ან ნაყოფზე მავნე ზემოქმედების შესახებ მიღებული არ არის. ადამიანისთვის რეკომენდებულზე 4.3-ჯერ მაღალი ექსპოზიციისას, ვირთაგვებში აღინიშნებოდა დედის ტოქსიურობის გაძლიერება მოწყვეტის მაჩვენებლის შემდგომი შემცირებით და შთამომავლობის განვითარების შეფერხებით. კვლევებში მაკე ვირთაგვებში ადამიანისთვის რეკომენდებულზე 4.3-ჯერ მაღალი ექსპოზიციისას, და მაკე ბოცვრებში ადამიანისთვის რეკომენდებულზე 13-ჯერ მაღალი ექსპოზიციისას, პრეპარატის ტერატოგენული ეფექტები არ იყო აღნიშნული.

6. ფარმაცევტული თვისებები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ტაბლეტის ბირთვი

ლაქტოზის მონოჰიდრატი

მიკროკრისტალური ცელულოზა

მაგნიუმის სტეარატი

ჰიდროქსიპროპილცელულოზა

კროსკარმელოზის ნატრიუმის მარილი

სილიციუმის დიოქსიდი კოლოიდური ჰიდრატირებული

ტაბლეტის გარსი

Opadry II ყვითელი, 85F42129:

პოლივინილის სპირტი

ტიტანის დიოქსიდი (E171)

მაკროგოლი 3350

ტალკი

რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172)

6.2 შეუთავსებლობა

ხელმისაწვდომი არ არის.

6.3 ვარგისობის ვადა

3 წელი.

6.4 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები შენახვისას

მოცემული სამკურნალო საშუალება არ საჭიროებს შენახვის განსაკუთრებულ პირობებს.

6.5 შეფუთვის აღწერა და შიგთავსი

გამჭვირვალე (აკლარ/პეპ/ალუმინი ან პეპ/პე/პედქ/ალუმინის) ბლისტერული შეფუთვა 14 ტაბლეტით.

ადენურიკი® 80 მგ გამოდის შეფუთვაში აპკიანი გარსით დაფარული 28, 56 და 84 ტაბლეტით.

შესაძლოა, გაყიდვაში ყველა ზომის შეფუთვა არ იყოს წარმოდგენილი.

6.6 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები უტილიზაციისას

სპეციალური მოთხოვნები არ არსებობს.

გაცემის რეჟიმი:

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი - II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

7. სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი

მენარინი ინტერნეშნლ ოპერეიშნზ ლუქსემბურგი ს.ა.

დე ლა გარეს გამზირი 1, 1611 ლუქსემბურგი, ლუქსემბურგი

8. სარეგისტრაციო მოწმობის ნომერი(ნომრები)

9. პირველი რეგისტრაციის/ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი

10. ტექსტის რედაქტირების თარიღი

/12/2021